

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

008382968

WPI Acc No: 90-269969/199036

XRAM Acc No: C90-116721

Anti free radical cosmetic compsn. - contg. lactoferrin, 2-thioxanthine and uric acid, partic. for skin care prepsns.

Patent Assignee: SEDERMA SA (SEDE-N)

Inventor: GREFF D

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Basic Patent:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
FR 2641696	A	19900720	FR 89638	A	19890118		199036 B

Priority Applications (No Type Date): FR 89638 A 19890118; FR 865183 A 19860411

Abstract (Basic): FR 2641696 A

The parent patent described anti free radical cosmetic compsns. contg. lactoferrin. In this patent of addition the compsns. also contains uric acid and 2-thioxanthine and the 3 components are pref. each added at a concn. of 0.0005-2%.

Pref. amts. are 0.2-2% lactoferrin, 0.01-0.1% uric acid and 0.01-0.3% 2-thioxanthine. Cosmetic compsns. pref. contains 1-100% of the mixt. and the mixt. of active principles may be in the form of a gel, a lotion, a milk or cream or is encapsulated in dispersed lamellar phases of liposome type.

USE/ADVANTAGE - In skin care cosmetic compsns. for skin exposed to e.g., prolonged UV irradiation. The 3 components act synergically. (6pp Dwg.No.0/6)

Title Terms: ANTI; FREE; RADICAL; COSMETIC; COMPOSITION; CONTAIN; LACTOFERRIN; URIC; ACID; SKIN; CARE

Derwent Class: D21; E19

International Patent Class (Additional): A61K-007/48; C07D-473/04; C07K-015/14

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): D08-B09A; D09-E; E06-D09

Chemical Fragment Codes (M3):

01 D013 D932 J5 J521 J592 J9 K0 L9 L910 M280 M320 M412 M511 M520 M530 M540 M782 M903 M904 P943 Q263 R06278-M

02 D012 D013 D932 J5 J523 L9 L910 L921 M280 M320 M412 M511 M520 M530 M540 M782 M903 M904 M910 P943 Q263 R00295-M

Derwent Registry Numbers: 0295-U

Specific Compound Numbers: R06278-M; R00295-M

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 641 696

②1 N° d'enregistrement national :

89 00638

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 7/48 // C 07 K 15/14; C 07 D 473/04,
473/22.

⑫

DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION À UN BREVET D'INVENTION

A2

②2 Date de dépôt : 18 janvier 1989.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : SEDERMA SA. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Daniel Greff.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOP1 « Brevets » n° 29 du 20 juillet 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés : 1^{re} addition au brevet 86 05183 pris le 11 avril
1986.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 Utilisation d'un mélange renfermant de la lactoferrine dans des préparations cosmétiques anti-radicaux libres.

⑤7 La demande de certificat d'addition est présentée à la
suite du brevet principal « Utilisation de la lactoferrine dans
des préparations cosmétiques anti-radicaux libres ».

Le présent certificat d'addition décrit l'incorporation, dans
une préparation cosmétique, d'un mélange de lactoferrine,
d'acide urique et de 2-thioxanthine.

FR 2 641 696 - A2

Le brevet principal cité en référence concerne l'"Utilisation de la lactoferrine dans des préparations cosmétiques anti-radicaux libres". On sait que toutes les cellules aérobies produisent un radical superoxyde à partir de l'oxygène :



En milieu acide, ce radical subit une réaction de dismutation donnant naissance à du peroxyde d'hydrogène :



En présence de fer, le radical superoxyde et le peroxyde d'hydrogène donnent lieu à la réaction de HABER-WEISS qui génère le radical hydroxyle : Fe



Or, ce radical est extrêmement nocif pour l'organisme puisqu'il provoque la peroxydation des acides gras insaturés qui conduit au démantèlement des membranes biologiques et à la formation de mélanges complexes colorés en brun, connus sous le nom de lipofuscine. La peroxydation des lipides est également une des causes majeures des réactions inflammatoires et de la détérioration des tissus. Le radical hydroxyle est aussi responsable de la dépolymérisation de l'acide hyaluronique conduisant à une diminution de sa viscosité en solution et de sa capacité de rétention d'eau. Les radicaux libres présentent également la propriété d'augmenter le nombre de liaisons intracaténaïres dans la molécule de collagène, ce qui conduit à diminuer sa capacité de gonflement. L'altération de ces substances sous l'effet des radicaux libres peut donc être très préjudiciable au maintien de l'élasticité, de la souplesse et du degré d'hydratation de la peau. La lactoferrine possède la propriété de chélater le fer et donc de le rendre indisponible pour catalyser la réaction de HABER-WEISS. De ce fait, elle empêche la formation du radical hydroxyle responsable de la plupart des dégâts causés par les radicaux libres. Selon l'invention précitée, la lactoferrine peut être employée avantageusement en tant qu'anti-radicaux libres dans des préparations cosmétiques. D'autre part, l'acide urique (8-hydroxyxanthine) possède également des propriétés anti-radicaux libres en agissant à différents niveaux : il piège le radical hydroxyle, neutralise l'oxygène singulet et forme des complexes stables avec le fer. L'inventeur a étudié "in vitro" l'action protectrice de différentes substances vis-à-vis des radicaux libres.

Ces essais ont été réalisés sur les membranes de phospholipides insaturés dispersées dans une phase aqueuse contenant du peroxyde d'hydrogène et des ions ferreux (Fe^{2+}). Au cours de ces expériences, l'inventeur a été amené à constater que, de façon tout à fait imprévisible, l'association de lactoferrine, d'acide urique et d'un autre dérivé de la xanthine, la 2-thioxanthine, présentait des propriétés anti-radicalaires, extrêmement élevées, très supérieures à ce que l'étude de chacun de ces trois composés pris individuellement pouvait laisser supposer. Cette forte augmentation d'activité est due à un effet de synergie qui disparaît dès que l'un de ces trois composés est omis. A titre indicatif, il est apparu que l'effet anti-radicaux libres était particulièrement important lorsque les essais étaient réalisés à partir de solutions concentrées renfermant les trois substances mentionnées ci-dessus dans les gammes de concentrations suivantes :

- lactoferrine : 0,2 à 2 %
- acide urique : 0,01 à 0,1 %
- 2-thioxanthine : 0,01 à 0,3 %

Dans ces conditions, l'activité anti-radicaux libres a été observée pour les solutions concentrées ainsi que toutes les dilutions réalisées à partir de celles-ci jusqu'à la concentration de 1 %. Toutefois, les gammes de concentrations indiquées ci-dessus ne sont aucunement limitatives. Des essais ont en effet montré que des activités anti-radicaux libres très importantes pouvaient également être obtenues avec des associations des trois substances précitées, réalisées dans des proportions très différentes que seule l'expérience permet de déterminer. Plus précisément, ces essais ont été réalisés avec des concentrations de chacune des trois substances précitées prises dans une gamme pouvant varier entre 0,0005 et 2 %. Le présent certificat d'addition concerne donc l'incorporation dans des préparations cosmétiques d'un mélange de lactoferrine, d'acide urique et de 2-thioxanthine. Le choix judicieux des proportions respectives des trois composés permet de conférer au produit ainsi obtenu une activité anti-radicaux libres particulièrement élevée. A titre indicatif et de façon non limitatif on peut employer ces substances dans les proportions indiquées ci-dessus, la solution concentrée pouvant être utilisée dans une gamme de concentrations variant de 1 à 100 %. Les produits obtenus selon le présent certificat

- d'addition peuvent être présentés sous forme de solutions aqueuses, de laits, de crèmes ou de gels. Les principes actifs peuvent également être incorporés à l'intérieur de phases lamellaires lipidiques dispersées du type liposomes. Les
- 5 produits réalisés selon le présent certificat d'addition peuvent être préconisés dans tous les cas où des radicaux libres sont produits en quantité importante. On peut citer par exemple, et de façon non limitative, le soin des peaux
- 10 inflammées ou irritées, des peaux soumises à un rayonnement UV trop prolongé (érythème solaire), ainsi que le soin des peaux soumises aux effets nocifs, producteurs de radicaux libres, de la pollution atmosphérique. Mais de tels produits peuvent également être utilisés à titre préventif dans le cadre plus
- 15 général de la lutte contre le vieillissement de la peau et l'apparition des rides. Des exemples, non limitatifs, selon le présent certificat d'addition, sont donnés ci-dessous.

Soin des peaux irritées :

	Stéarine.....	5,00
	Stéarate de glycérol	5,00
20	Huile de lanoline	2,50
	Huile de vaseline	10,00
	Eau	75,98
	Triéthanolamine	1,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,30
25	Lactoferrine	0,10
	Acide urique	0,07
	2-thioxanthine	0,05

Crème anti-stress :

	Polysorbate 60	3,00
30	Stéarate de sorbitan	3,00
	Alcool cétylique	2,00
	Huile de vaseline	15,00
	Eau	75,657
	Sorbitol	1,00
35	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,30
	Lactoferrin	0,035
	Acide urique	0,003
	2-thioxanthine	0,005

	<u>Lait apaisant après soleil</u>	
	Polysorbate 60	1,50
	Alcool oléique	0,50
	Cire d'abeille	1,50
5	Myristate d'isopropyle	3,00
	Beurre de Karité	2,00
	Eau	86,15
	Carbopol 940.....	0,20
	Triéthanolamine	0,20
10	Glycérine	4,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,30
	Lactoferrine	0,50
	Acide urique	0,05
	2-thioxanthine	0,10
15	<u>Crème antirides :</u>	
	Cire d'abeille	4,00
	Alcool cétylique	0,50
	Huile de vaseline	12,00
	Huile de silicone	2,00
20	Eau	67,888
	Borate de soude	0,30
	Glycérine	5,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,30
	Lactoferrine	1,00
25	Acide urique	0,004
	2-thioxanthine	0,008
	..	
	<u>Lait anti-pollution</u>	
	Huile de lanoline	6,00
	Stéarate de glycérol AE	2,00
30	Huile de vaseline	5,00
	Huile de jojoba	2,00
	Eau	81,845
	Carbopol 934	0,40
	Triéthanolamine	0,40
35	Propylène glycol	2,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,30
	Lactoferrine	0,04
	Acide urique	0,005
	2-thioxanthine	0,01

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique présentant des propriétés anti-radicaux libres selon les revendications 1 et 2 du brevet principal, caractérisée en ce qu'elle contient l'association de lactoferrine, d'acide urique et de 2-thioxanthine.
- 5 2. Composition cosmétique selon la revendication 1 caractérisée en ce que chacun des trois composants peut être introduit à une concentration pouvant varier entre 0,0005 % et 2 %.
3. Composition cosmétique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que les trois principes actifs sont
10 incorporés dans les gammes de concentrations suivantes :
 - lactoferrine 0,2 à 2 %
 - acide urique 0,01 à 0,1 %
 - 2-thioxanthine 0,01 à 0,3 %
- 15 4. Composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle renferme un mélange dont la composition correspond à la revendication 3, lequel mélange est introduit à toute concentration comprise entre 1 et 100 %.
5. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le mélange de
20 principes actifs est présenté en solution aqueuse, dans un gel, une lotion, un lait ou une crème.
6. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le mélange de principes actifs est encapsulé dans des phases lamellaires
25 dispersées de type liposomes.
7. Composition cosmétique destinée à la lutte contre le vieillissement de la peau, caractérisée en ce qu'elle renferme une association de trois principes actifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 30 8. Composition cosmétique destinée à la lutte contre les inflammations ou les érythèmes solaires, caractérisés en ce

qu'elle renferme une association de trois principes actifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

- 5 9. Composition cosmétique destinée à prévenir l'apparition de lipofuscine, caractérisée en ce qu'elle renferme une association de trois principes actifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 10 10. Composition cosmétique destinée à lutter contre les effets nocifs de la pollution, caractérisée en ce qu'elle renferme une association de trois principes actifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

THIS PAGE BLANK (USPTO)